



TITLE:

ケモインフォマティクスおよびバイオインフォマティクスを活用したケミカルバイオロジー研究

AUTHOR(S):

掛谷, 秀昭

CITATION:

掛谷, 秀昭. ケモインフォマティクスおよびバイオインフォマティクスを活用したケミカルバイオロジー研究. 京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステム研究成果報告書 2014, 2013: 79-79

ISSUE DATE:

2014-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/186379>

RIGHT:

ケモインフォマティクスおよびバイオインフォマティクスを活用したケミカルバイオリジー研究

Chemical Biology Research Utilizing Chemo- and Bio-Informatics

薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 掛谷秀昭

ステロイドホルモン合成酵素である 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) には 3β -HSD1 と 3β -HSD2 の 2 つのアイソザイムが存在する。 3β -HSD1 は胎盤や性腺などの末梢組織に広く存在し、一方、 3β -HSD2 は副腎皮質、卵巣、睾丸に局限し発現する。これまでに 3β -HSD1 は、様々な疾患に関与することが示唆されており、例えば、乳がん細胞では estradiol の生成を介してがんの悪性化を促進することが報告されている¹⁾。また、副腎球状層における 3β -HSD1 の高発現が aldosterone の産生異常を引き起こし、生体リズム異常マウスの塩分摂取による高血圧症の発症の原因であることも見出され²⁾、 3β -HSD1 は乳がんや高血圧症治療における新規標的として期待されている。しかしながら、現在までに報告されている 3β -HSD 阻害剤はステロイド誘導体やフラボノイドなどの数種のみであり、新しい阻害剤の開発が希求されている。

そこで本年度は、これまでに得られた既存阻害剤の 3 次元構造のドッキングシミュレーションの結果を基に、ステロイド誘導体 trilostane の有する極性官能基および立体化学の重要性を検討するために各種誘導体を合成し、構造活性相関研究を行った。その結果、 3β -HSD のサブタイプ選択性を発現するための合成戦略に有用な知見を得た。

(参考文献)

- 1) Thomas, J. L. *et al. Mol. Cell. Endocrin.* **302**, 174 (2009).
- 2) Doi, M. *et al. Nat. Med.* **16**, 67 (2010).